

*На правах рукописи*

Кондратьева Мария Леонидовна

**Синтез и свойства 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет – УПИ имени первого президента России Б. Н. Ельцина».

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент

**Бельская Наталия Павловна**

Официальные оппоненты – доктор химических наук, профессор

**Русинов Владимир Леонидович,**

доктор химических наук, профессор

**Фисюк Александр Семенович,**

Ведущая организация –

Институт органического синтеза имени

И. Я. Постовского Уральского Отделения

Российской Академии Наук, г. Екатеринбург

Защита состоится 7 июня 2010 года в 15 часов на заседании специализированного совета Д212.285.08 в ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет – УПИ имени первого президента России Б. Н. Ельцина» по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус, ауд. Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет – УПИ имени первого президента России Б. Н. Ельцина».

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург, К-2, ул. Мира, 19, ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет – УПИ имени первого президента России Б. Н. Ельцина», ученому секретарю университета,

тел. (343)3754574, факс (343)3754135, e-mail: orgchem@mail.ustu.ru

Автореферат разослан 7 мая 2010 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Поспелова Т.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ\*

**Актуальность темы.** Широкий спектр различных направлений практического использования производных 1,2,3-тиадиазола делает актуальной разработку новых методов конструирования и получения новых моноциклических и полициклических производных этого гетероцикла, содержащих различные структурные фрагменты, влияющие на физико-химические свойства и биологическое действие.

Проведенный анализ литературных данных показал, что известны эффективные методы синтеза 1,2,3-тиадиазольной системы, которые позволяют получить достаточно широкий ряд ароматических производных этого гетероцикла, а также изучены их химические превращения. Однако в литературе практически отсутствуют примеры синтеза и исследования химических свойств гидрированных или частично гидрированных производных 1,2,3-тиадиазолов, нет данных по их биологической активности.

Особый интерес для получения 2,5-дигидропроизводных 1,2,3-тиадиазолов представляет реакция окислительной циклизации гидразонов с тиаамидной группой, представленная в литературе на нескольких примерах. Важным преимуществом этого метода может быть использование простых и легкодоступных предшественников – гидразонов с тиаамидной группой, структура которых является удобным объектом для введения в тиадиазольный цикл различных по электронным и пространственным эффектам групп, а также фармакофорных групп и фрагментов природных соединений.

Перспективным направлением развития химии этих гетероциклических производных является синтез и изучение свойств 2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов, конденсированных с другими циклическими системами. Синтез би- и трициклических производных, включающих 1,2,3-тиадиазольный цикл, вызывает особый интерес, поскольку самый известный активатор системно-приобретенной резистентности растений – БИОН – представляет собой 1,2,3-тиадиазол, аннелированный к бензолу. Причем анализ литературных данных показывает, что примеры использования метода внутримолекулярной окислительной циклизации для аннелирования 1,2,3-тиадиазольного фрагмента к карбо- или гетероциклам отсутствуют.

**Целью настоящей работы** является разработка эффективного метода синтеза 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов, исследование их реакций с электрофильными реагентами и активными дипольрофилами и изучение фунгицидной активности.

**Научная новизна.** В результате систематического исследования установлены закономерности (влияние заместителей, окисляющего реагента, структуры исходного соединения) реакции окислительной циклизации 2-арилгидразонотиоацетамидов и 3-гидразоно-1,3-дигидроиндол-2-тионов. Впервые показана возможность использования реакции

---

\* *Выражаю искреннюю благодарность профессору, доктору химических наук Василию Алексеевичу Бакулеву за постоянное внимание, помощь, содействие, ценные советы и консультации по этой работе.*

окислительной циклизации гидразонов с циклической тиаамидной группой для аннелирования 1,2,3-тиадиазольного цикла к гетероциклическому фрагменту на примере 1,2,3-тиадиазолоиндолов.

Установлено, что введение алкильного заместителя к атому азота иминогруппы в С(5) положении цикла приводит к увеличению устойчивости 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов. Впервые показано, что повышение устойчивости 5-ацилиминопроизводных 2-арил-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов связано с образованием тиапенталеновых структур. Синтезированы новые ацил- и тиокарбамоилпроизводные 2-арил-5-имино-1,2,3-тиадиазолов, в том числе с фрагментами природных соединений.

Обнаружено, что 2-арил-5-имино-1,2,3-тиадиазолы и 2*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолы являются скрытыми циклическими 1,3-диполями и вступают в реакции [3+2]-циклоприсоединения с алкинами, алкенами и гетерокумуленами с образованием новых гетероциклических систем 4,6-диоксотетрагидро-2*H*-пирроло-[3,4-*d*]-тиазолов, 4,6-диоксотетрагидрофурано-[3,4-*d*]-тиазолов, 1,4,5,6-тетрагидро-[6*a*- $\lambda$ ]-4-тиа-1,2,4,6-тетраазапенталенов, тиазоло-[3,2-*a*]-индолов, дигидропирроло-[3,4-*d*]-тиазолин-4,6-дион-[3,2-*a*]-индолов, 1,2-дитиа-3*a*-аза-циклопента-[*a*]-инденов.

Установлено, что продукты реакций 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов с различными электрофильными реагентами образуют структуры тиапенталенового характера.

**Практическая ценность работы.** Разработан новый препаративный метод синтеза 2-арил-5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов и предложен новый метод синтеза 1,2,3-тиадиазолоиндолов. Разработаны универсальные методики ацилирования 2-арил-5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов. Определены способы повышения устойчивости 2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов. Выявлена высокая и умеренная фунгицидная активность 4*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолов и 2*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолов.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано шесть статей в российских и зарубежных журналах. Результаты работы доложены (с опубликованием тезисов) на следующих конференциях: XIII Российская научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», посвященная 90-летию со дня рождения проф. А. А. Тагер (Екатеринбург, 22-25 апреля 2003); Молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2003); VII научная школа-конференция по органической химии (Екатеринбург, 7-11 июня 2004); VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии (Казань, 22-26 июня 2005).

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 212 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Работа содержит 188 ссылок на литературные источники и 25 таблиц.

# ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

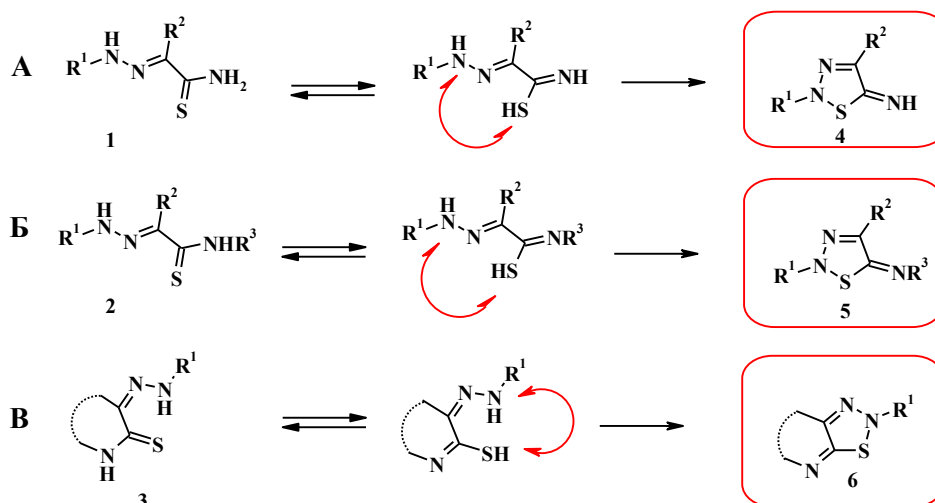
## Глава 1. Синтез и свойства 1,2,3-тиадиазолов

Первая глава содержит литературный обзор, посвященный методам синтеза и свойствам 1,2,3-тиадиазолов.

## Глава 2. Обсуждение результатов

Анализ литературных данных по методам синтеза 1,2,3-тиадиазолов показал, что хорошо изучены методы построения классической ароматической 1,2,3-тиадиазольной системы и мало примеров синтеза гидрированных или частично гидрированных 1,2,3-тиадиазолов. Мы предположили, что для синтеза таких производных 1,2,3-тиадиазолов может быть использована реакция окислительной циклизации гидразонов **1-3**, содержащих тиаамидную группу (реакции **A-B** схема 1).

Схема 1



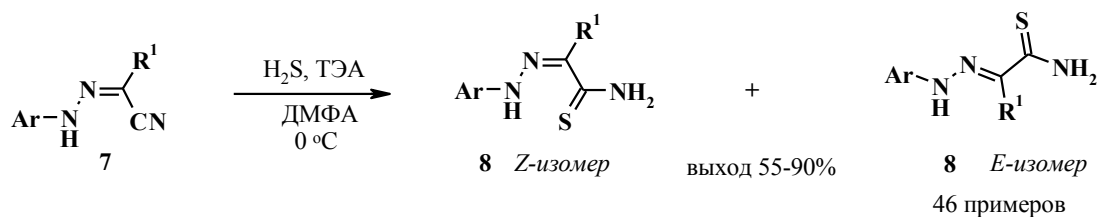
Гидразоны **1-3** являются удобными исходными соединениями не только благодаря их доступности, но и возможности введения в их структуру различных комбинаций заместителей как у аминного атома азота ( $R^1$ ) и атома углерода ( $R^2$ ) гидразонной группы, так и в тиаамидной группе ( $R^3$ ). Следует отметить, что тиаамидная группа может быть частью гетероциклической системы (реакция **B**).

### 2.1. Синтез гидразонов, содержащих тиаамидную группу

#### 2.1.1. Синтез арилгидразонотиоацетамидов

Арилгидразонотиоацетамиды **8**, не содержащие заместителя в тиаамидном фрагменте, были получены сульфгидрированием соответствующих гидразонов **7** (схема 2).

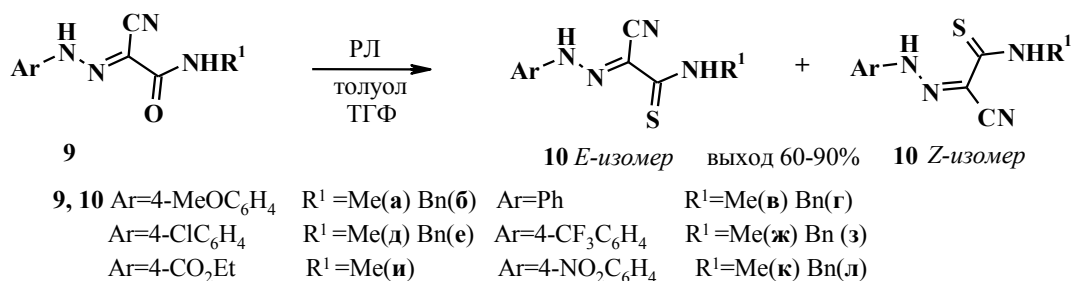
## Схема 2



7, 8 Ar=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-H<sub>2</sub>NOCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
R<sup>1</sup>=CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONHC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-cyclo, CONHPh, CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, CO<sub>2</sub>Et, CONHBn,  
CONHPh, CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, CN, X = CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NMe

N-алкилзамещенные арилгидразонотиоацетамиды **10** были получены тионированием гидразонотиоацетамидов **9** реагентом Лавессона в тетрагидрофуране или толуоле (схема 3).

## Схема 3

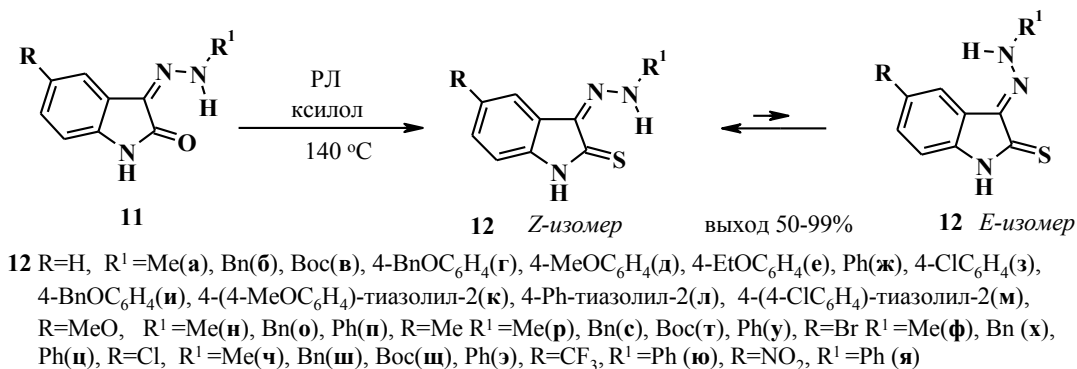


Строение соединений **8** и **10** было доказано спектральными методами и данными элементного анализа. Большинство полученных соединений представляют собой смесь *Z*- и *E*-изомеров.

### 2.1.2. Синтез 3-гидразоно-1,3-дигидроиндол-2-тионов

Синтез гидразонов **11** был осуществлен двумя методами: конденсацией гидразинов с изатинами и сочетанием солей диазония с оксоиндолом. Тионирование гидразоноиндолов **11** проводили реагентом Лавессона при кипячении в *o*-ксилоле (схема 4).

## Схема 4



Доказательство строения синтезированных соединений **12** проводили с помощью данных элементного анализа, масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Как показывают спектры ЯМР <sup>1</sup>H и данные PCA, тионы **12** в растворе DMSO-d<sub>6</sub> существуют в форме *Z*-изомера.

Таким образом, мы синтезировали широкий ряд 3-гидразоно-1,3-дигидроиндол-2-тионов **12**, содержащих как алкил-, так и арил- и гетероарильный фрагмент у атома азота гидразонной группы.

## 2.2. Исследование реакции окислительной циклизации 2-арилгидразоно-2-тиоацетамидов

Известно, что тиамиды легко вступают в реакции окисления, при этом реакция может протекать в двух направлениях: либо внутримолекулярно (если этот центр расположен в молекуле тиамида), либо межмолекулярно, между двумя тиамидными группами. В последнем случае продуктом реакции являются соответствующие 1,2,4-тиадиазолы.

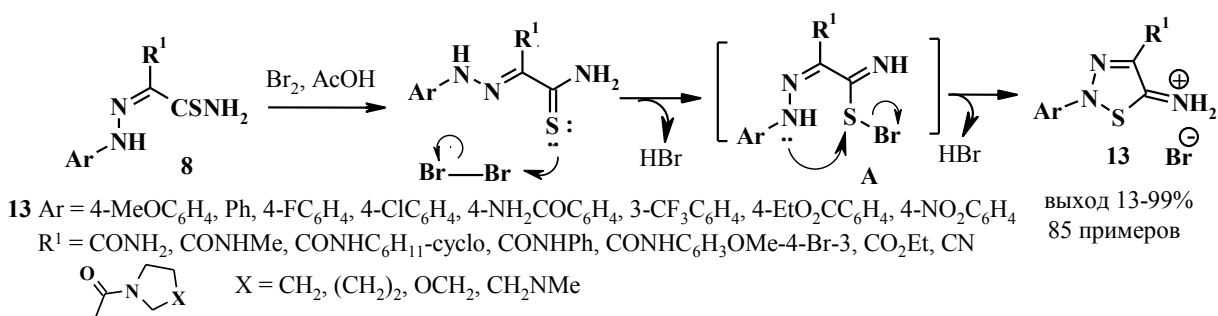
Использование в реакциях окислительной циклизации тиамидов солей металлов нежелательно, поскольку способствует превращению первичных тиамидов в нитрилы, а вторичных и третичных – в амиды.

### 2.2.1. Реакция окислительной циклизации первичных арилгидразонотиаацетамидов

В целях определения оптимальных условий проведения реакции дегидрирования арилгидразонотиаацетамидов мы провели предварительные эксперименты, в которых использовали разные окисляющие реагенты, а также различное соотношение исходного тиамида и окислителя в растворе уксусной кислоты.

Лучший результат был получен при использовании 3-кратного избытка брома в уксусной кислоте при комнатной температуре. Эти условия были использованы далее для изучения реакции окислительной циклизации серии арилгидразонотиаацетамидов **8**. Во всех случаях в качестве основного продукта были выделены бромиды 2-арил-2H-1,2,3-тиадиазол-5-илиден-аммония **13** с выходом от 13 до 99% (схема 5).

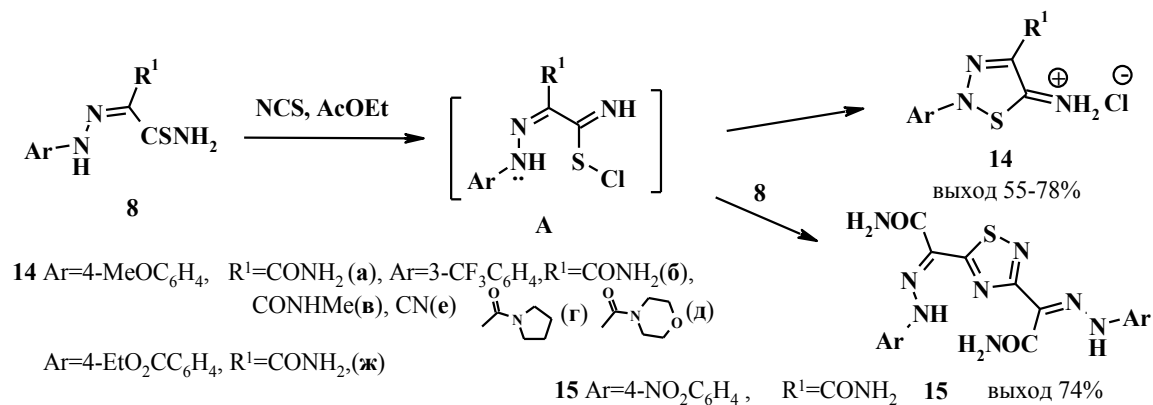
Схема 5



При окислении арилгидразонотиаацетамидов **8** с электроноакцепторными заместителями в ароматическом цикле (R<sup>1</sup>=3-CF<sub>3</sub>, 4-CO<sub>2</sub>Et, 4-NO<sub>2</sub>) выходы продуктов реакции **13** снижаются до 13-39%. В течение длительного времени в реакционной смеси в большом количестве содержатся исходные гидразоны **8**. Это может быть следствием влияния электронного эффекта заместителя R<sup>1</sup>, снижающего в этом случае нуклеофильность как атома азота гидразонной группы, так и атома серы, что препятствует образованию аддукта **A** и его

циклизации в конечный продукт **13**. Использование N-хлорсукцинимид (NCS) привело к существенному повышению выхода при окислении соединений ( $R^1=3\text{-CF}_3$ ,  $4\text{-CO}_2\text{Et}$ ) до 55-78%. Однако окисление 4-нитрофенилгидразонотиоацетамида **8** приводит к получению одного циклического продукта реакции – 1,2,4-тиадиазолу **15**, образование которого возможно объяснить реализацией циклизации промежуточного аддукта **A** по механизму межмолекулярного окисления тиамидов (схема 6).

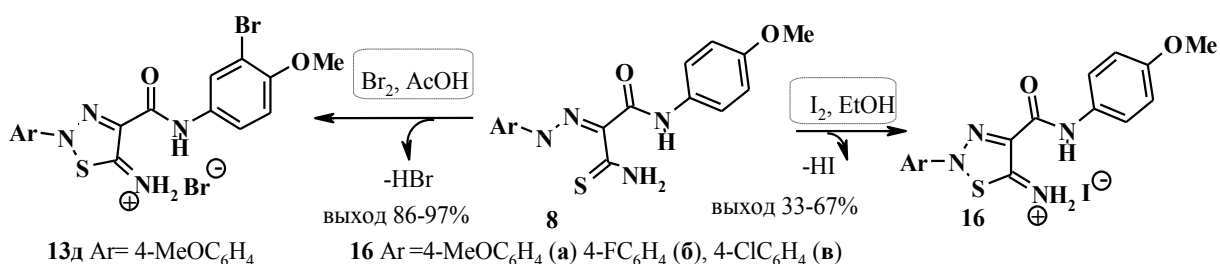
Схема 6



Строение синтезированных 1,2,3-тиадиазолов **13,14** подтверждено спектральными методами, а состав – данными элементного анализа. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **13,14** сигналы протонов ароматического цикла сдвигаются в область более слабого поля по сравнению с исходными соединениями на 0.3 м.д. Два уширенных однопротонных синглетов или один широкий двухпротонный синглет присутствуют в области 10-11 м.д. и соответствуют сигналам протонов иминиевой группы солей **13,14**. В масс-спектрах 1,2,3-тиадиазолиминов **13,14** присутствует пик молекулярного иона с относительной интенсивностью от 1,2 до 91 %, отличающийся от молекулярного иона исходных соединений на 2 атомных единицы, а также ионы, соответствующие деструкции гетероцикла.

При окислении бромом арилгидразона **8**, содержащего 4-метоксифенилкарбамоильную группу в четвертом положении цикла, наряду с основным процессом происходит бромирование ароматического цикла. Для того чтобы избежать побочной реакции, нами было проведено окисление гидразонов **8** йодом в этиловом спирте. В этом случае галогенирование в ароматическое ядро не происходит, и продуктами реакции являются соответствующие йодиды 2H-1,2,3-тиадиазол-5-илиден аммония **16** (схема 7).

Схема 7





Использование в исследуемой реакции в качестве окислителя перекиси водорода в растворе этилового спирта приводит к трансформации тиаамидной группы в нитрильную группу.

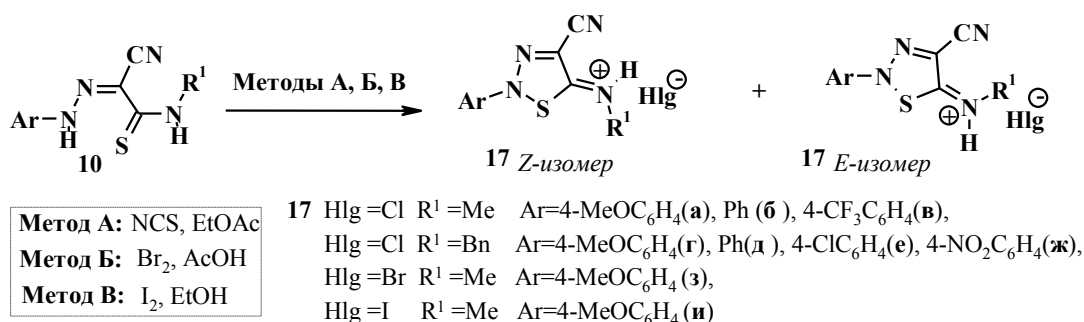
Следует отметить, что все синтезированные 5-иминотиадиазолы **13-16** плохо растворяются в органических растворителях. Введение в положение 4 гетероцикла карбоксамидной группы с 1-азациклоалкилкарбонильным заместителем в соединения **13** и **14** приводит к увеличению их растворимости в органических растворителях, что существенно упрощает их дальнейшее использование при изучении химических или биологических свойств.

### 2.2.2. Исследование реакции окислительной циклизации вторичных

#### 2-арилгидразонотиоацетамидов

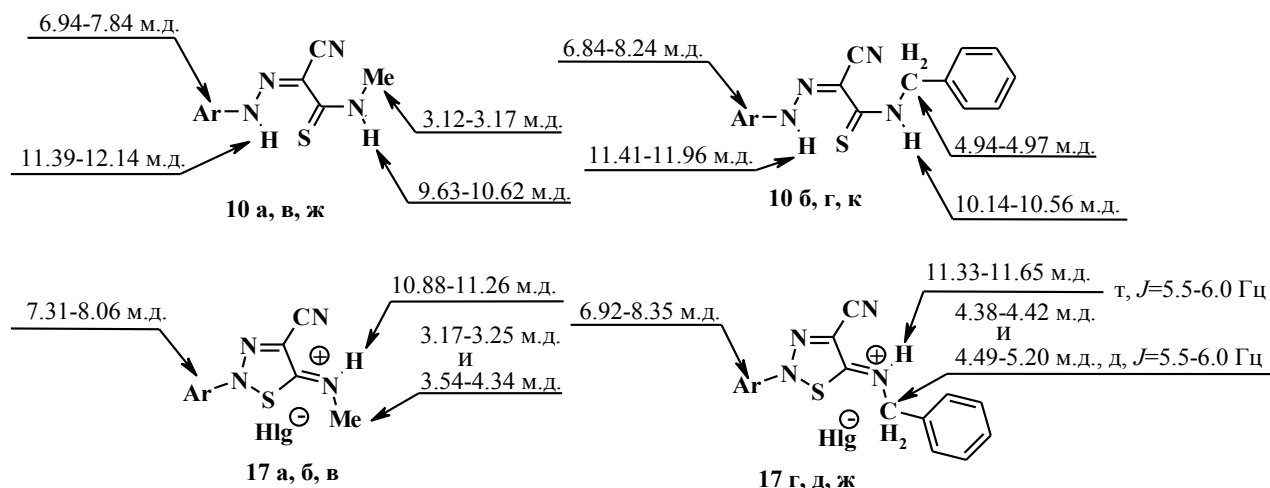
Реакцию дегидрирования арилгидразонотиоацетамидов **10** проводили при комнатной температуре при добавлении кристаллического хлорсукцинимид, раствора брома в уксусной кислоте или йода в этиловом спирте к раствору соответствующего тиамида. В результате нами были получены соли (2-арил-4-циано-2*H*-1,2,3-тиадиазол-5-илиден)-алкиламмония **17** в виде гидрохлоридов, гидробромидов и гидроидидов с хорошими выходами (схема 8). Причем если при окислительном дегидрировании арилгидразонотиоацетамидов **8** увеличение электроноакцепторных свойств заместителя в ароматическом цикле приводило к уменьшению выхода конечного продукта, то при окислении арилгидразонотиоацетамидов **10**, содержащих алкильный заместитель в тиаамидном фрагменте, такого резкого уменьшения выходов или увеличения времени выдержки не наблюдалось.

Схема 8



Строение синтезированных галогенидов 4-циано-2-арил-2*H*-1,2,3-тиадиазол-5-илиден-алкиламмония **17** подтверждено данными элементного анализа, масс-спектрометрии и ЯМР <sup>1</sup>H- спектроскопии (схема 9).

### Схема 9



Для тиадиазолов **17** характерно присутствие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  двойного набора сигналов протонсодержащих групп примерно в равном соотношении, что свидетельствует о том, что эти соединения существуют в форме *Z*- и *E*-изомера относительно экзоциклической  $\text{C}(5)=\text{N}$  связи.

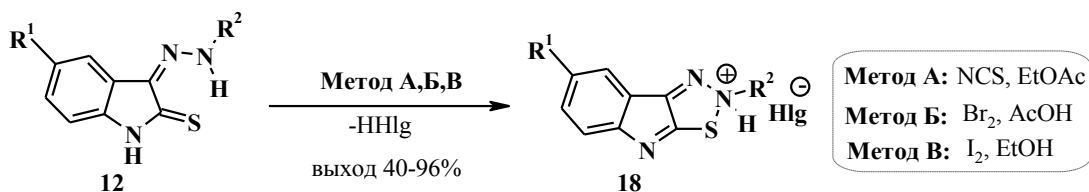
В масс-спектрах 1,2,3-тиадиазолов **17** присутствует пик молекулярного иона с интенсивностью от 17 до 56%. Характерным для всех синтезированных соединений является присутствие в масс-спектрах пиков устойчивых фрагментов, образующихся при деструкции тиадиазольного цикла.

В результате проведенного исследования реакции дегидрирования *N*-алкил-2-арилгидразоно-2-циантоацетамидов **10** были синтезированы новые 1,2,3-тиадиазолы **17** с высокими выходами, а также показано, что реакция протекает успешно для всех использованных тиаомидов.

### 2.2.3. Исследование реакции окислительной циклизации 3-гидразоно-1,3-дигидроиндол-2-тионов

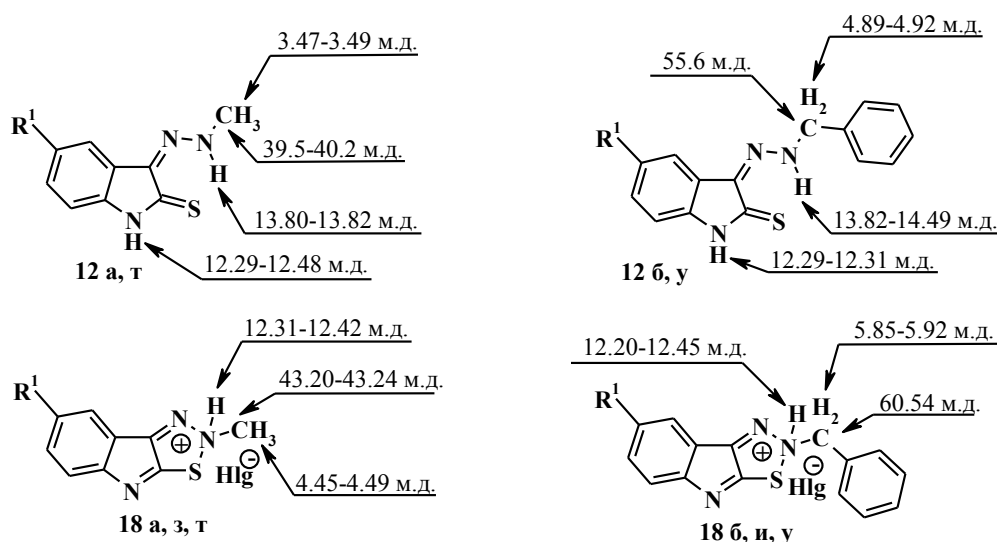
Реакцию окисления 3-гидразоно-1,3-дигидроиндол-2-тионов **12** проводили методами А, Б и В (схема 10). В результате были получены хлориды, бромиды и йодиды 2*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолия **18**. Структура соединений **18** была подтверждена данными элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии (схема 11).

### Схема 10



**18** Hlg = Cl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me (**a**), Bn (**б**), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**), 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**), 4-(4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-тиазолил (**е**), 4-(4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-тиазолил (**ж**); Hlg = Br, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me (**з**), Bn (**и**), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**к**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**л**), Ph (**м**), Ph-тиазолил (**н**); Hlg = I, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me (**о**), Ph (**п**); Hlg = Cl, R<sup>1</sup> = 7-OMe, R<sup>2</sup> = Me (**р**), Bn (**с**), Ph (**т**); Hlg = Cl, R<sup>1</sup> = 7-Me, R<sup>2</sup> = Me (**у**), Bn (**ф**), Ph (**х**); Hlg = Cl, R<sup>1</sup> = 7-F, R<sup>2</sup> = Me (**и**), Ph (**ч**); Hlg = Cl, R<sup>1</sup> = 7-Cl, R<sup>2</sup> = Me (**ш**), Bn (**щ**), Ph (**э**); Hlg = Cl, R<sup>1</sup> = 7-Br, R<sup>2</sup> = Me (**ю**), Bn (**я**), Ph (**аа**); Hlg = Cl, R<sup>1</sup> = 8-CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = Ph (**аб**)

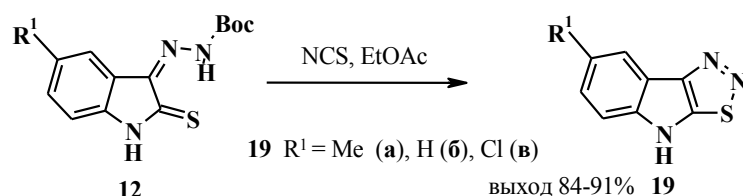
### Схема 11.



В масс-спектрах 1,2,3-тиадиазолоиндолов **18** присутствуют пики молекулярных ионов основания с интенсивностью от 35 до 100%, а также пики ионов, соответствующие распаду тиадиазольного цикла.

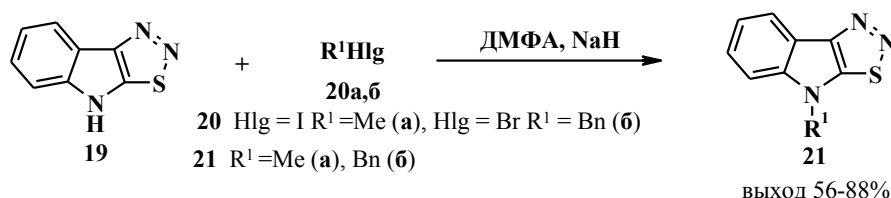
Продуктом превращения гидразонов **12**, содержащих *трет*-бутоксикарбонильную группу (*Boc*) у атома азота гидразонной группы, в результате окисления NCS являются 4*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолы **19** (схема 12).

### Схема 12



УФ-спектр 4*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индола **19б**, а также его температура плавления и данные масс-спектрометрии совпадают с литературными данными. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H сигнал NH-протона тиадиазола **19б** расположен при 12.18 м.д., что существенно отличается от представленного в литературе химического сдвига сигнала этого протона (широкий синглет в области 4.2-5.2 м.д. растворитель – DMSO-*d*<sub>6</sub>).

### Схема 13



Взаимодействие 4H-1,2,3-тиадизоло-[5,4-*b*]-индола **19** с иодистым метилом и бромистым бензилом в ДМФА в присутствии гидрида натрия привело к образованию N(4)-метил- и N(4)-бензилпроизводных **21a,б** (схема 13). Доказательство строения тиадизолоиндолов **21** проводили с помощью спектральных данных, а также данных РСА.

Таким образом, в результате проведенного исследования реакции дегидрирования 5(6)-замещенных 3-гидразоно-1,3-дигидроиндол-2-тионов было показано, что метод окислительной циклизации может быть успешно применен и для синтеза производных 2H-1,2,3-тиадизоло-[5,4-*b*]-индолов и 4H-1,2,3-тиадизоло-[5,4-*b*]-индолов, имеющих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в индольном цикле, что существенно расширяет границы применения метода.

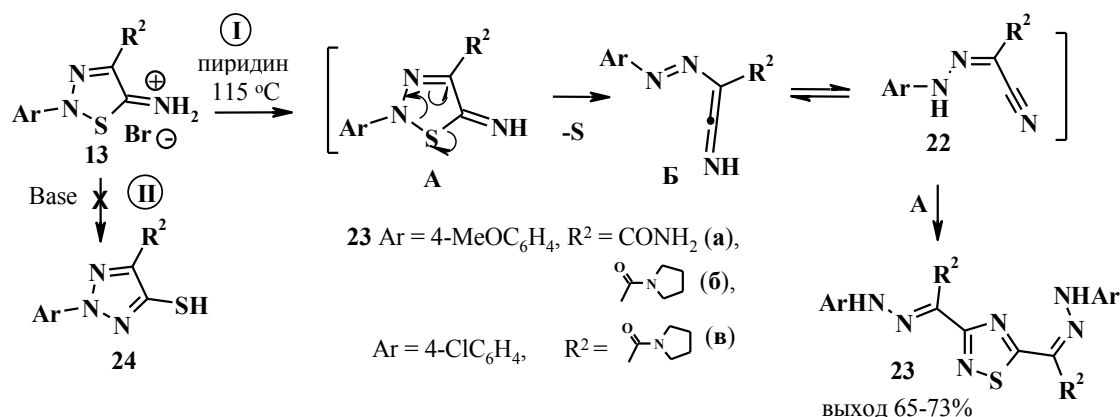
## 2.3. Исследование химических свойств 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадизолов

Известно, что производные 1,2,3-тиадизолов легко подвергаются перегруппировкам (Димрота или Корнфорта), а в присутствии сильных оснований или при нагревании для них характерна деструкция цикла с выбросом азота и серы и образованием алкинов. Поэтому прежде всего представляло интерес изучение стабильности 5-имино-1,2,3-тиадизолов в основных средах и при нагревании. Присутствие иминогруппы в положении 5 гетероцикла предполагает возможность участия этих соединений в реакциях с электрофилами.

### 2.3.1. Трансформации тиадизолиминиевых солей в присутствии оснований

При кипячении 5-имино-1,2,3-тиадизолов **13a,д,у** в пиридине происходит быстрая трансформация (около 10 мин) исходных соединений в продукты **23**, которые были выделены и идентифицированы с помощью спектральных данных, а также данных элементного анализа (схема 14).

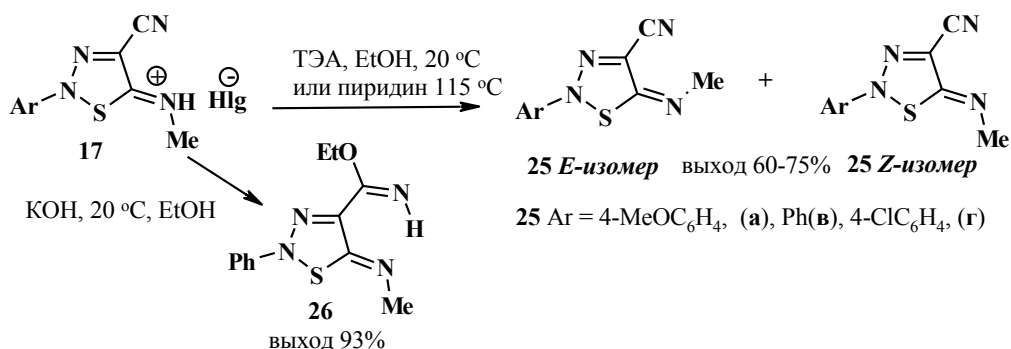
### Схема 14



Механизм трансформации 2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов **13** можно представить следующим образом: (1) образование интермедиата **Б** при элиминировании серы из молекулы исходного соединения; (2) 1,5-сдвиг протона в интермедиате **Б**, приводящий к арилгидразоноацетонитрилу **22**; (3) который взаимодействует с молекулой исходного тиадиазола **13** и завершает процесс превращения в 1,2,4-тиадиазолы **23** (схема 14).

Более устойчивыми соединениями являются соли (2-арил-1,2,3-тиадиазол-5-илиден)-метиламмония **17**. В растворе этилового спирта с ТЭА или при кипячении в пиридине 1,2,3-тиадиазолы **17** теряют молекулу галогеноводорода и образуют смесь двух изомеров **25** в разных соотношениях (схема 15).

### Схема 15



При выдерживании хлорида (2*H*-1,2,3-тиадиазол-5-илиден)-метиламмония **17** в растворе этилового спирта в присутствии КОН при комнатной температуре через 2 часа произошло полное превращение тиадиазола **17** в этиловый эфир 5-метилимино-2-фенил-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксимидовой кислоты **26** (схема 15).

Следовательно, введение алкильного заместителя в иминогруппу 2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов приводит к повышению устойчивости тиадиазольного цикла, и в присутствии сильных оснований (например, КОН) происходит трансформация только с участием боковых заместителей, не затрагивая гетероциклический фрагмент.

При добавлении NaOH или триэтиламина к раствору солей 5-метил- или 5-хлор-2-фенил-1,2,3-тиадиазола-[5,4-*b*]-индолия **18** в этиловом спирте или при их кипячении в бензоле (ксилоле) образуется трудноразделимая смесь соединений. Таким образом, синтезированные

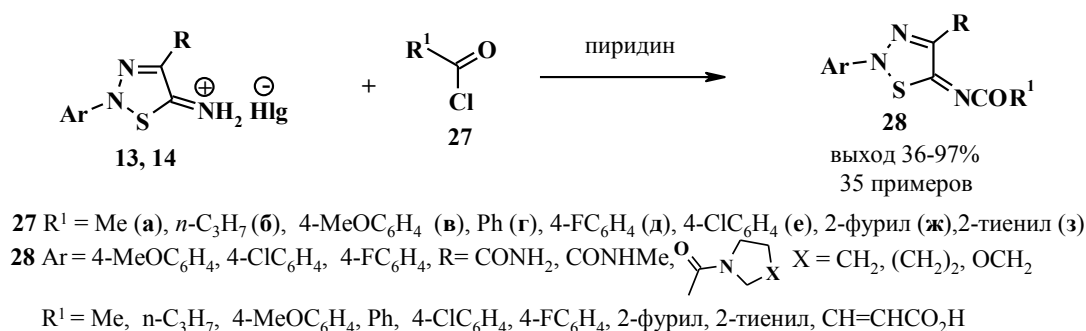
2*H*-1,2,3-тиадиазол-[5,4-*b*]-индолы **18** могут существовать только в виде солей, в то время как изомерные 4*H*-1,2,3-тиадиазол-[5,4-*b*]-индолы **19** не образуют хлоридов и являются стабильными соединениями.

### 2.3.2. Реакции 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов с электрофильными регентами

Реакцию ацилирования солей 2-арил-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазол-5-илиден-аммония **13**, **14** ацилхлоридами мы проводили в различных условиях. В водной суспензии с NaOH или при использовании методики межфазного катализа происходит лишь трансформация 2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов **13**, **14** в 1,2,4-тиадиазолы **23** по механизму, представленному на схеме 14.

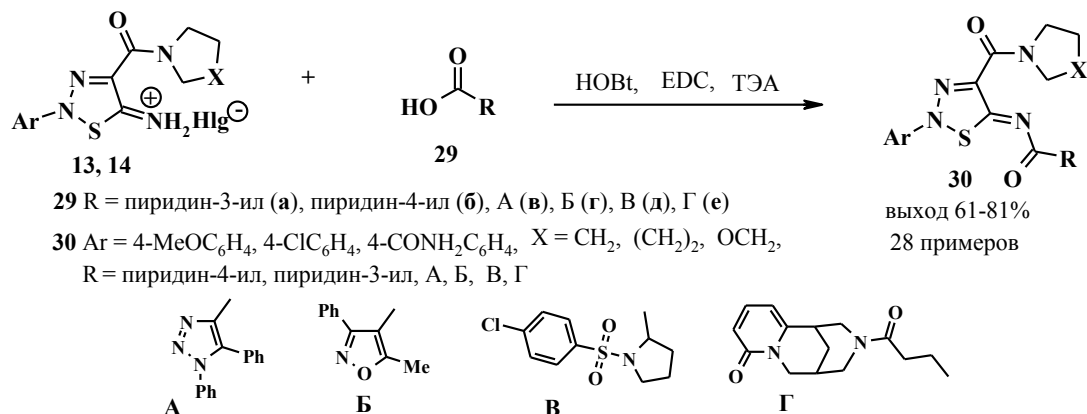
Использование пиридина в качестве растворителя позволило получить *N*-ацилиминопроизводные **28** с выходом 50-70% (схема 16). Повышение температуры реакции от комнатной до температуры кипения растворителя привело к повышению выхода и уменьшению времени выдержки до 5 минут, образования побочных продуктов не наблюдалось. Строение всех синтезированных соединений было подтверждено спектральными методами, а также данными элементного анализа.

Схема 16



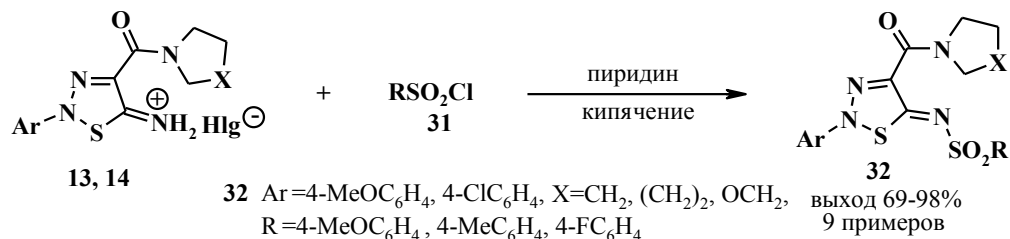
Удобным методом ацилирования является взаимодействие карбоновых кислот с амином в присутствии активирующих агентов. Реакцию карбоновых кислот **29** с 2-арил-2,5-дигидротиадиазолами **13,14** проводили при комнатной температуре в хлороформе в присутствии триэтиламина, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида (EDC) и гидроксиазобензотриазола (HOBT). Такая схема ацилирования 1,2,3-тиадиазолов **13**, **14** позволила использовать в качестве ацилирующих реагентов гетероциклические карбоновые кислоты **29а-г**, а также производные природного алкалоида цитизина **29е** и аминокислоты пролина **29д** (схема 17).

### Схема 17



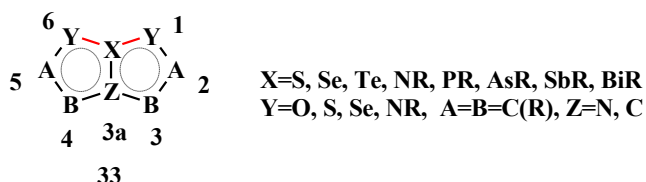
Реакцию солей 2-арил-1,2,3-тиадиазол-5-илиден аммония **13**, **14** с сульфонилахлоридами **31** проводили при кипячении в пиридине. В результате были выделены 5-арилсульфонилиминотиадиазолы **32** (схема 18).

### Схема 18



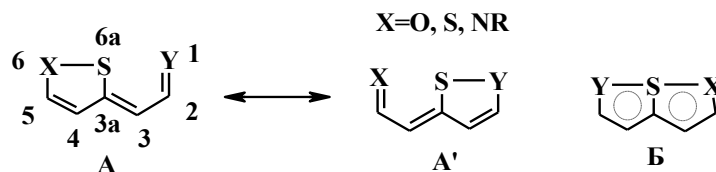
Следует отметить, что даже при длительном кипячении в пиридине ацилированных производных 1,2,3-тиадиазолов **28** не происходит трансформации или деструкции цикла. Увеличение устойчивости N-ацилимино-1,2,3-тиадиазолов **28,30,32** может быть связано с появлением дополнительных внутримолекулярных взаимодействий и образованием псевдобициклических производных типа **33**, структура которых характерна для различных серусодержащих гетероциклов и близка к ароматическим структурам с формально гипервалентным атомом X (схема 19).

### Схема 19

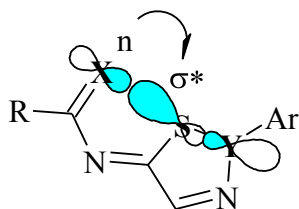


Эти соединения невозможно представить одной Льюисовской структурой, и они описываются или резонансом структур типа (A↔A'), или образованием псевдобициклической структуры с трехцентрковой четырехэлектронной связью Y-S-X (Б) (схема 20).

### Схема 20



Тип связывания, реализующийся в последнем случае (Б), подразумевает образование  $\sigma$ -орбиталей взаимодействиями между свободной парой электронов атома  $X(Y)$  и разрыхляющей орбиталью атома серы [ $\sigma^*(S)$ ], что приводит к электрононасыщенности центрального атома (рис. 1). Стабильность такой структуры обеспечивается образованием псевдоциклической 10-электронной ароматической системы, причем одну пару электронов предоставляет центральный атом серы.



**Рис. 1.** Перекрытие орбиталей, приводящее к образованию четырехэлектронной трехцентральной связи  $X-S-Y$

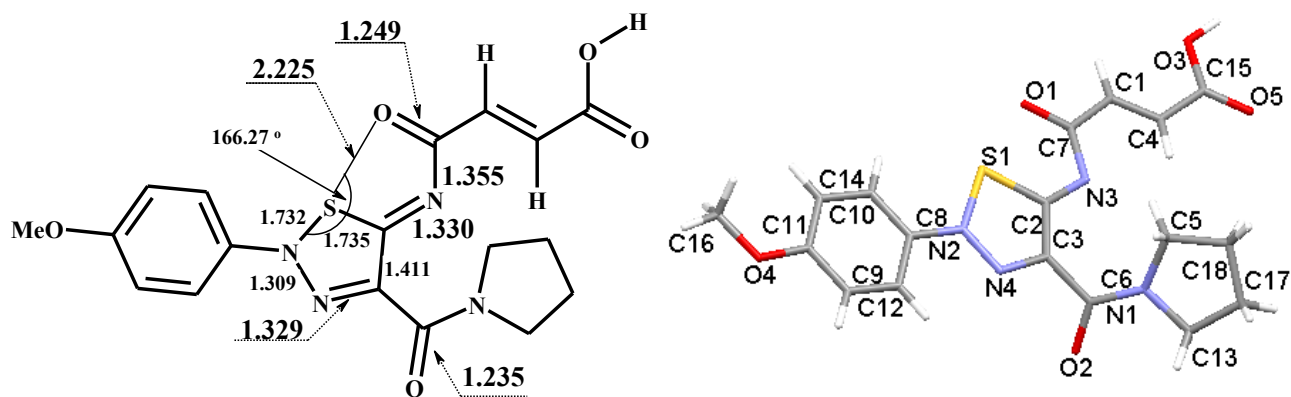
Принципиальным фактором расчета величины связывания  $S...X$  является степень насыщения электронной парой с высшей  $\pi$  или  $n$  орбитали  $X$  и низшей  $\sigma^*$  орбитали соседнего центра  $S$ . Это взаимодействие, которое соответствует  $n_\sigma - \sigma_n^*$  типу связывания (отрицательная гиперконъюгация), ведет к экспансии валентной орбитали атома серы, и по этой причине связи такого типа классифицируются как гипервалентные. Степень этой экспансии может быть определена фактором отношения ковалентных радиусов, введенным Уэйнхолдом и соавторами.

$$\chi = \frac{(R_X + R_Y) - d_{XY}}{(R_X + R_Y) - [(r)_X + r_Y]}$$

$R_X$  и  $R_Y$  - радиусы Ван-дер-Ваальса;  $r_X$  и  $r_Y$  - ковалентные радиусы взаимодействующих центров;  $d_{XY}$  - длина контакта (расчетная или экспериментальная).

Анализ данных РСА кристалла соединения **28н** показал, что расстояние между атомом серы тиадiazольного цикла и атомом кислорода карбонильной группы (2.225 Å) значительно меньше суммы вандерваальсовых радиусов этих атомов (3.2 Å) (рис. 2). Фактор Уэйнхолда достаточно высок ( $\chi=0.68$ ). Плоская структура и выравнивание связей свидетельствуют о том, что полученные ацилпроизводные тиадiazолиминов **28** образуют структуры, близкие к ароматическим. В ИК-спектрах присутствуют только полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям CONR группы в положении 4 гетероцикла: валентные колебания  $C=O$  связи в области 1690-1700  $\text{cm}^{-1}$ . Колебания, соответствующие  $C=O$  связи иминоацильного фрагмента, сильно смещаются в область более низких частот к 1590-1621  $\text{cm}^{-1}$ .





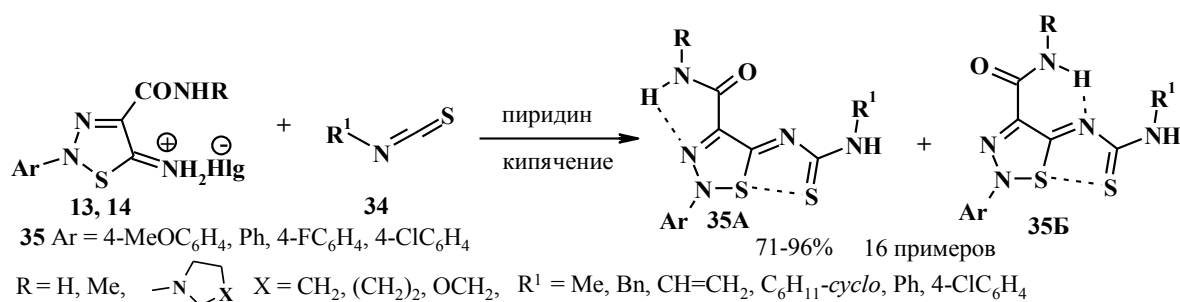
**Рис. 2.** Структура 3-[2-(4-метоксифенил)-4-(пирролидин-1-карбонил)-2H-1,2,3-тиадиазол-5-илиденкарбамоил]-акриловой кислоты (**28**) по данным РСА

Полученные спектральные данные свидетельствуют об участии атома кислорода в образовании трехцентровой четырехэлектронной связи N-S-O и позволяют отнести ацилпроизводные 2,5-дигидро-5-имино-1,2,3-тиадиазолов к классу триазаоксотиапенталенов.

Таким образом, проведенное исследование позволило нам разработать удобные схемы ацилирования 2-арил-5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов, с помощью которых можно получить большой ряд новых ацил- и сульфопроизводных этого класса, более устойчивых по сравнению с исходными 5-иминотиадиазолами.

Реакцию 1,2,3-тиадиазолов **13,14** с изотиоцианатами **34** проводили при кипячении в пиридине. В результате был получен ряд 2-арил-5-тиокарбамоилимино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов **35** (схема 21). Для доказательства строения полученных соединений были использованы спектральные методы, а также данные элементного анализа.

**Схема 21**



В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H 5-тиокарбамоилимино-1,2,3-тиадиазолов **35** присутствует двойной набор протонсодержащих групп. Это, по-видимому, связано с тем, что в их молекуле возможны различные варианты внутримолекулярного взаимодействия, например: **35A** и **35B**. Наличие внутримолекулярного взаимодействия подтверждается смещением полосы валентных колебаний NH-группы в область 3200-3300 см<sup>-1</sup> в ИК-спектрах соединений **35**.

Результаты исследования реакций 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов **13,14** с электрофильными агентами показали, что атом азота иминогруппы в этих соединениях является активным нуклеофильным центром, который легко вступает в реакции ацилирования и тиокарбамоилирования. При нагревании в пиридине взаимодействие происходит настолько

быстро, что альтернативный вариант трансформации в 1,2,4-тиадазолы не успевает реализоваться. Полученные 5-ацилимино- и 5-тиокарбамоилиминопроизводные 2-арил-2,5-дигидро-1,2,3-тиадазолов являются намного более стабильными соединениями, чем исходные соединения.

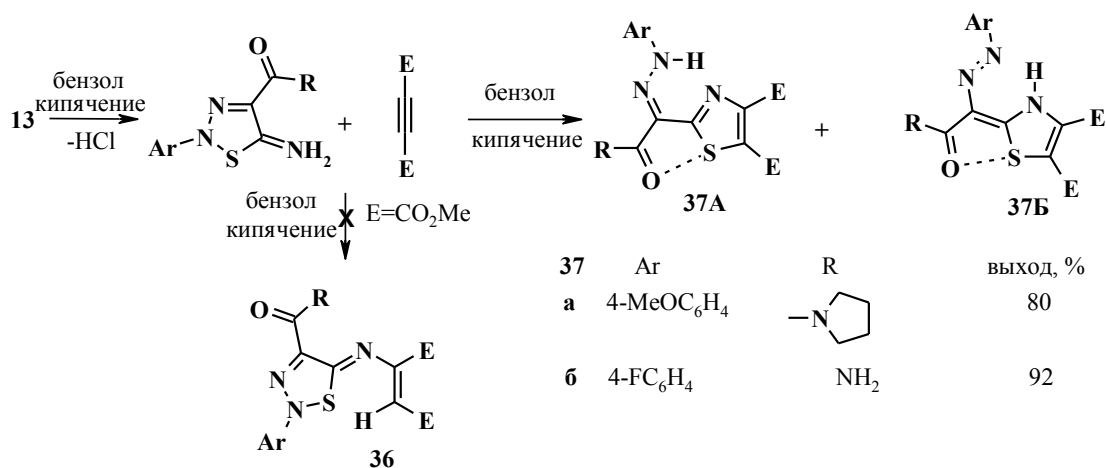
## 2.4. 2,5-Дигидро-1,2,3-тиадазол-5-имины в реакциях циклоприсоединения

### 2.4.1. Реакция тиадазолов с диполярофилами, содержащими тройную связь

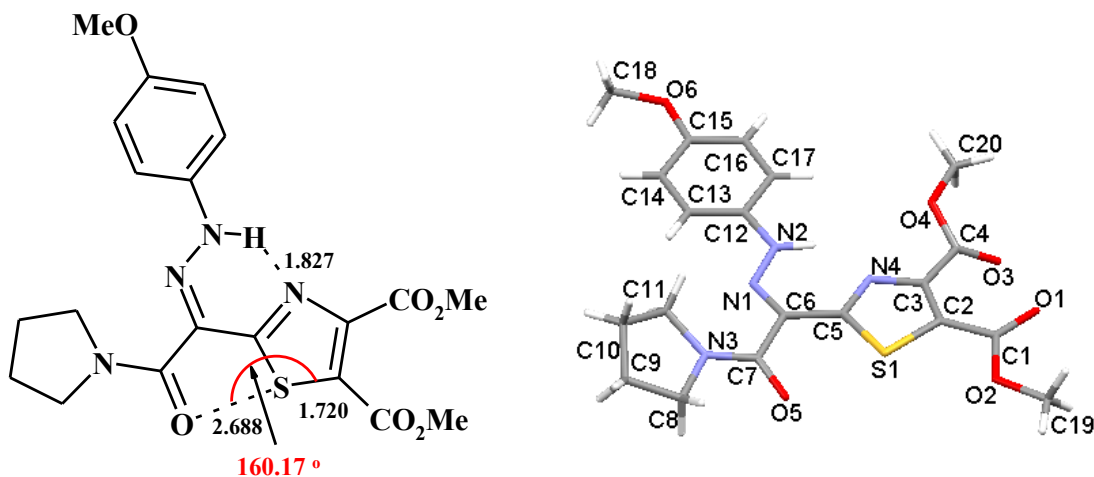
Известно, что серусодержащие гетероциклы с экзоциклической двойной связью ( $C=N$ ,  $C=S$ ) (тиатриазолины, дитиазолидины, дитиолы) взаимодействуют с соединениями, содержащими кратные связи, как скрытые 1,3-диполи. Процесс проходит через переходное состояние, в котором циклический атом серы находится в гипервалентном состоянии и сопровождается элиминированием азота или раскрытием цикла.

Мы провели исследование реакции 5-иминотиадазолов **13д,м** с избытком ДМАД (от 2 до 5 молей) при кипячении в бензоле. При этом оказалось, что через 1 ч происходит полное превращение исходного соединения в новые продукты, которым на основании спектральных данных, а также данных элементного анализа можно предложить структуру тиазола **37А** или таутомерного ему тиазолидена **37Б**, образующиеся в результате реакции [3+2]-циклоприсоединения (схема 22).

Схема 22



В спектрах ЯМР  $^1H$  тиазолов **37а,б** по сравнению со спектрами исходных тиадазолов **13** появляются сигналы двух метоксикарбонильных групп, однопротонный сигнал в области 14 м.д. соответствует сигналу NH-протона, причем положение этого сигнала свидетельствует об участии NH-протона в образовании сильной водородной связи. В спектрах ЯМР  $^1H$  тиазолов **37а,б** присутствует двойной набор сигналов всех протонсодержащих групп в соотношении 1:15 (**37а**) или 1:9 (**37б**).



**Рис. 3.** Структура диметилового эфира 2-[1-(4-метоксифенилгидразоно)-2-оксо-2-пирролидин-1-ил-этил]-тиазол-4,5-дикарбоновой кислоты **37a** по данным РСА

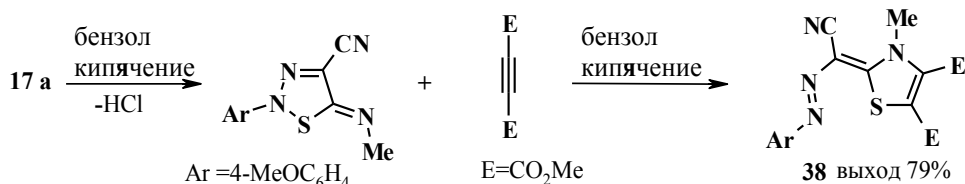
По данным РСА, структура продукта соответствует гидразонотиазолу **37A** (рис. 3). Однако расстояние между атомами N(4) и атомом водорода HN(2) (1.827 Å) свидетельствует о наличии между ними сильной водородной связи. Можно предположить, что появление второго набора сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  связано с явлением таутомерии между формами **37A** и **37Б**.

Следует отметить, что зафиксировано внутримолекулярное взаимодействие между атомами O(5) амидной группы и S(1) тиазольного фрагмента (2.688 Å) ( $\chi=0.39$ ). Тиазольный цикл, фенильное кольцо и гидразонная группа находятся практически в одной плоскости, максимальное отклонение от которой составляет менее  $7^\circ$ . Происходит выравнивание связей в тиазольном цикле, а также связей C(7)=O(5), C(5)-C(6) и C(6)-C(7).

В ИК-спектре присутствуют полосы, соответствующие валентным колебаниям C=O связей эфирных групп (1720, 1750  $\text{cm}^{-1}$ ), полоса поглощения валентных колебаний C=O связи амидной группы смещена в область 1595  $\text{cm}^{-1}$ . Полученные данные позволяют отнести тиазолы **37** к псевдобикарбонным ароматическим тиапенталенам.

При кипячении в течение 1 ч в бензоле 5-метилимино-2-арил-2*H*-1,2,3-тиадиазола **17a** с избытком ДМАД был выделен тиазолиден **38** (схема 23).

#### Схема 23



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  тиазолидена **38** по сравнению со спектрами исходного тиадиазола **17a** присутствуют сигналы двух метоксикарбонильных групп, но, в отличие от спектров ЯМР  $^1\text{H}$  тиазолов **37**, присутствует только один набор сигналов всех протонсодержащих групп.

Таким образом, проведенное исследование показывает, что 2-арил-5-имино-1,2,3-тиадиазолы **13** и 2-арил-5-алкилимино-1,2,3-тиадиазолы **17** вступают в реакцию с ДМАД по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения с частичным раскрытием 1,2,3-

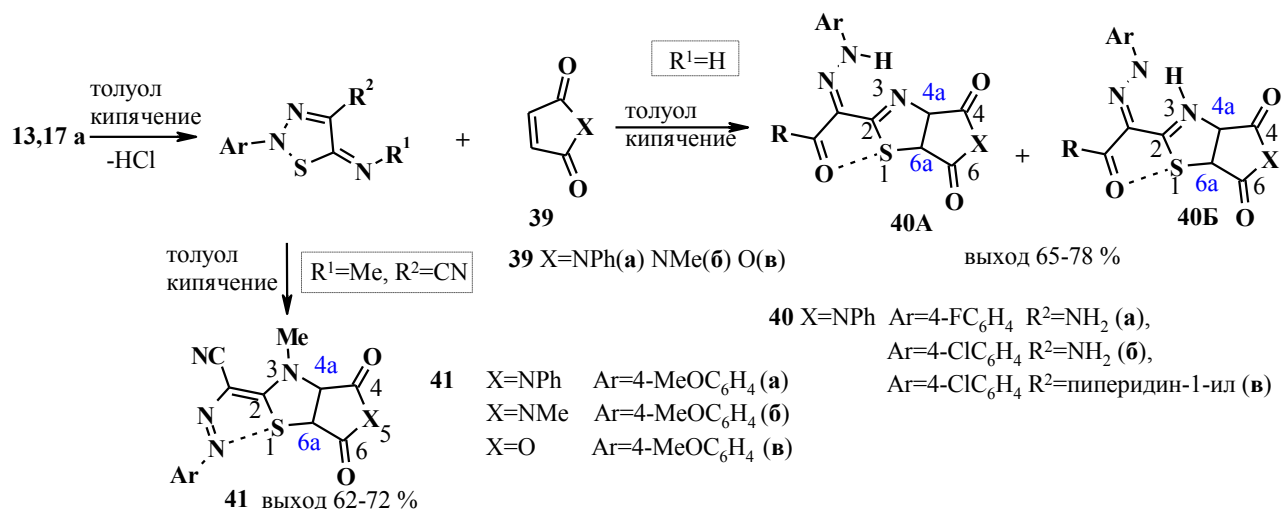
тиадиазольного цикла и образованием тиазольного цикла. Полученные соединения представляют собой псевдобициклические тиапенталены (4-окса-3aλ<sup>4</sup>-тиа-1-аза-пенталены **37** и 1,4-дигидро-6aλ<sup>4</sup>-тиа-1,2,4-триазапентален **38**), образующиеся за счет формирования дополнительной четырехэлектронной трехцентральной O-S-C или N-S-C связи и имеющие 10π-электронный ароматический характер. Реакция протекает региоселективно.

#### 2.4.2. Реакция тиадиазолов с диполярофилами, содержащими двойную связь

Для определения границ реакционной способности 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов как 1,3-диполей мы продолжили изучение их реакций с диполярофилами, содержащими двойные связи (C=C, C=N и C=S).

В результате реакции 1,2,3-тиадиазолов **13,17a** с фенил-, метилмалеимидами **39a,б** были выделены продукты, структура которых, согласно данным спектров (ЯМР <sup>1</sup>H, ИК- и масс-), соответствует 4,6-диоксотетрагидро-2H-пирроло-[3,4-d]-тиазолам **40,41a,б**. Реакция 1,2,3-тиадиазола **17a** с малеиновым ангидридом **39в** протекает аналогично с образованием 4,6-диоксотетрагидрофуоро-[3,4-d]-тиазола **41в** (схема 24).

Схема 24



Наиболее характерным для спектров ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений **40,41** является присутствие сигналов протонов у C(4a) и C(6a) атомов бициклического фрагмента в виде АВ-системы в области 4.74-5.99 м.д. ( $J=7.8\text{-}9.2$  Гц). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов **40a-в** регистрируется два набора сигналов протонсодержащих групп. Образование двух изомеров может быть связано с таутомерией, обусловленной наличием сильной водородной связи между NH-фрагментом гидразонного цикла и циклическим атомом азота. Сигнал NH-протона в спектре ЯМР <sup>1</sup>H регистрируется в области 14.5 м.д. В ИК-спектре связи NH соответствует широкая полоса в области 3400 см<sup>-1</sup>.

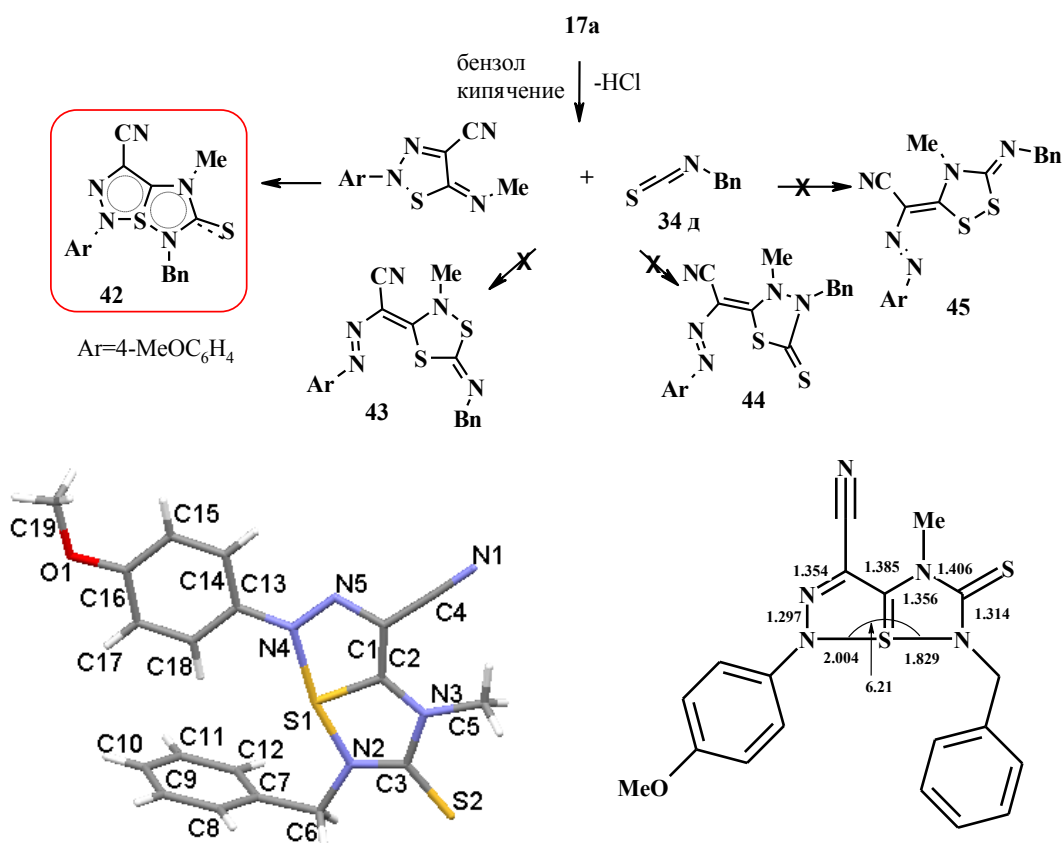
Смещение в ИК-спектрах полосы поглощения валентных колебаний C=O связи амидной группы в область 1610 см<sup>-1</sup> позволяет отнести структуру соединений **40** к азаоксатиапенталенам. В УФ-спектрах тиазолов **41** наблюдается длинноволновый максимум в области 430 нм, отвечающий в тиапенталенах за оранжевую окраску. По-видимому, для

полученных соединений также возможно существование в более стабильной форме псевдо-трициклических тиапенталенов.

Изотиоцианаты являются несимметричными диполярофилами с двумя кумулированными двойными связями ( $C=S$ ,  $C=N$ ) и в реакции [3+2]-циклоприсоединения могут участвовать с образованием четырех различных гетероциклических продуктов.

5-Метилимино-1,2,3-тиадизол **17a** реагирует с бензилизотиоцианатом **34д** при кипячении в бензоле с образованием единственного продукта, структура которого в соответствии со спектральными данными и данными РСА соответствует 5-тиоксо-4-тиа-1,2,4,6-тетрааза-пенталену **42** (схема 25, рис. 4). Реакция происходит с участием  $C=N$  связи изотиоцианата **34д**.

Схема 25



**Рис. 4.** Структура 6-бензил-4-метил-1-(4-метоксифенил)-5-тиоксо-1,4,5,6-тетрагидро- $\lambda^4$ -тиа-1,2,4,6-тетрааза-пентален-3-карбонитрила **42** по данным РСА

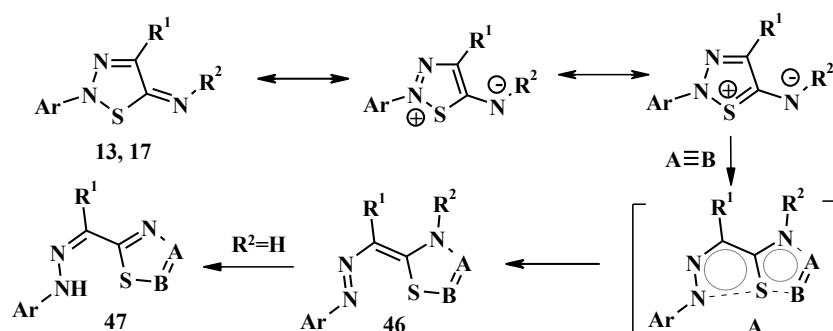
В УФ-спектре продукта реакции **42** присутствуют две полосы поглощения в области 272 и 420 нм.

По данным РСА, структура полученного соединения **42** – плоская с максимальным отклонением от компланарного строения в  $2^\circ$ , наблюдается выравнивание связей в бициклическом фрагменте, регистрируется N(4)-S(1) связь, близкая к ковалентной ( $\chi=0.85$ ).

Таким образом, взаимодействие 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов и их 5-метилиминопроизводных с метилмалеимидом и изотиоцианатами происходит по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием новых гетероциклических соединений,

структуру которых можно отнести к гетероциклам с гипервалентным атомом серы – оксатиадиаза-циклопента-[а]-пентален-1,3-диону **40**, тиатетрааза-циклопента-[а]-пенталену **41a,б** и оксатиатриаза-циклопента-[а]-пенталену **41в**. Образование бициклического продукта **42** в реакции 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазола **17** с бензилизотиоцианатом позволяет предположить, что реакция действительно протекает с образованием промежуточного ароматического аддукта **A** с гипервалентным атомом серы. Далее следует частичное раскрытие N-S – связи тиазольного цикла, причем степень внутримолекулярного связывания зависит от структуры соединения (схема 26). Дополнительным подтверждением такого механизма является высокая региоселективность процесса.

Схема 26

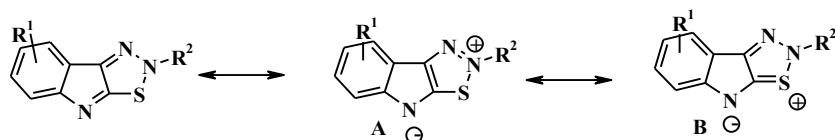


Следует отметить, что 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолы являются достаточно активными 1,3-диполями и вступают в реакции [3+2]-циклоприсоединения не только с высокореакционными диполярфилами (ДМАД), но и с диполярфилами, содержащими двойную связь (производные малеиновой кислоты), а также гетерокумуленами (бензилизотиоцианатом).

#### 2.4.3. Реакции 2H-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолов с диполярфилами

В структуре 2H-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолов **18**, в отличие от иминотиадиазолов **13**, **17**, иминогруппа входит в состав индольного цикла. Для этих соединений также можно представить две мезомерные структуры, являющихся 1,3-диполями (схема 27).

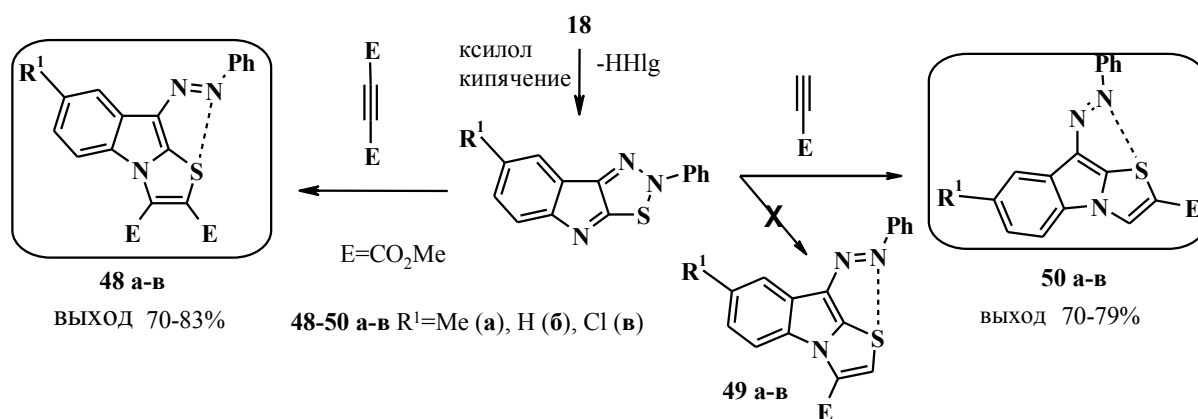
Схема 27



Поэтому интересно было проверить, возможна ли в этом случае реализация реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения.

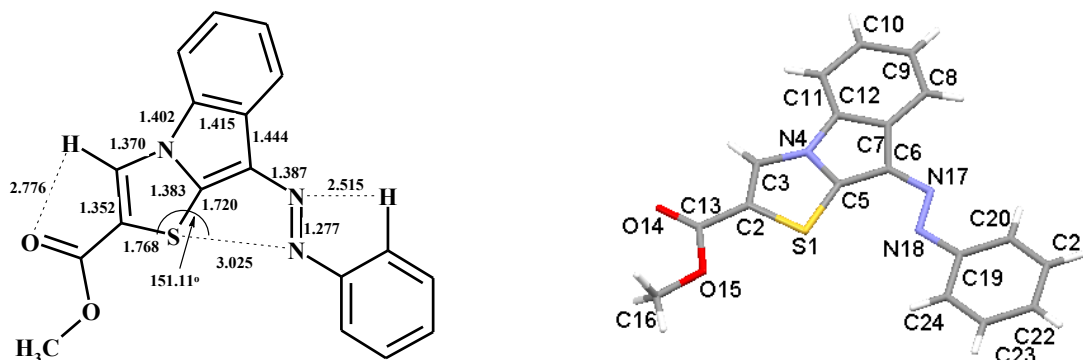
Тиадиазолы **18** при кипячении в ксилоле реагируют с избытком ДМАД с образованием трициклических тиазоло-[3,2-*a*]-индолов **48a-в** (схема 28). Строение полученных соединений подтверждено спектральными методами и данными элементного анализа.

### Схема 28



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  тиазолоиндолов **48** присутствует один набор протонсодержащих групп. Также в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается появление двух синглетов метоксигрупп в области 3.90 и 4.10 м.д. Пик молекулярного иона соответствует молекулярной массе соединений **48а-в**.

В реакции с метилпропиолатом возможно образование двух региоизомеров **49** и **50** с различным положением карбоксильной функции в тиазольном цикле (схема 28). Однако в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений наблюдается один набор протонсодержащих групп, что свидетельствует о региоспецифичности процесса. Данные РСА полученного соединения подтвердили образование тиазолоиндола **50** (рис. 5).



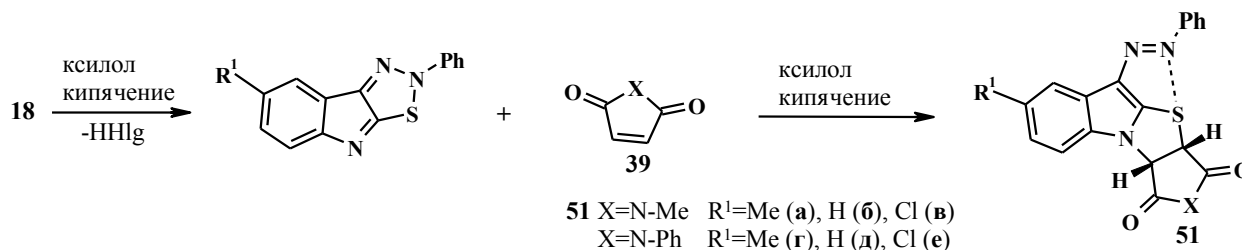
**Рис. 5.** Структура метилового эфира 9-фенилазо-тиазоло-[3,2-*a*]-индол-2-карбоновой кислоты **50б** по данным РСА

Все циклические фрагменты – индольный, тиазольный циклы, фенильное кольцо, а также гидразонная группа – находятся в одной плоскости. Максимальное отклонение от плоскостного состояния составляет менее  $7^\circ$ . По данным РСА, видно, что в структуре имеется взаимодействие между атомами S и (N3). Причем расстояние S-(N3) значительно меньше суммы вандерваальсовых радиусов. Фактор отношения ковалентных радиусов значительно ниже, чем в случае соединений **40,36,27** ( $\chi=0.29$ ). Происходит некоторое выравнивание двойных и одинарных связей в тиазольном и пиррольном циклах. В УФ-спектрах соединений **50** длинноволновый максимум находится в области 440 нм. Таким образом, наличие слабого взаимодействия между атомами S(1) и N(18) соединения **50** удерживает молекулу в одной

плоской конформации и позволяет отнести тиазоло-[3,2-*a*]-индол **506** к структурам тиапенталенового характера.

В результате взаимодействия солей 1,2,3-тиадиазол-[5,4-*b*]-индолия **18** с малеимидами были выделены продукты реакции циклоприсоединения, тетрациклические соединения **51a-e** (схема 29).

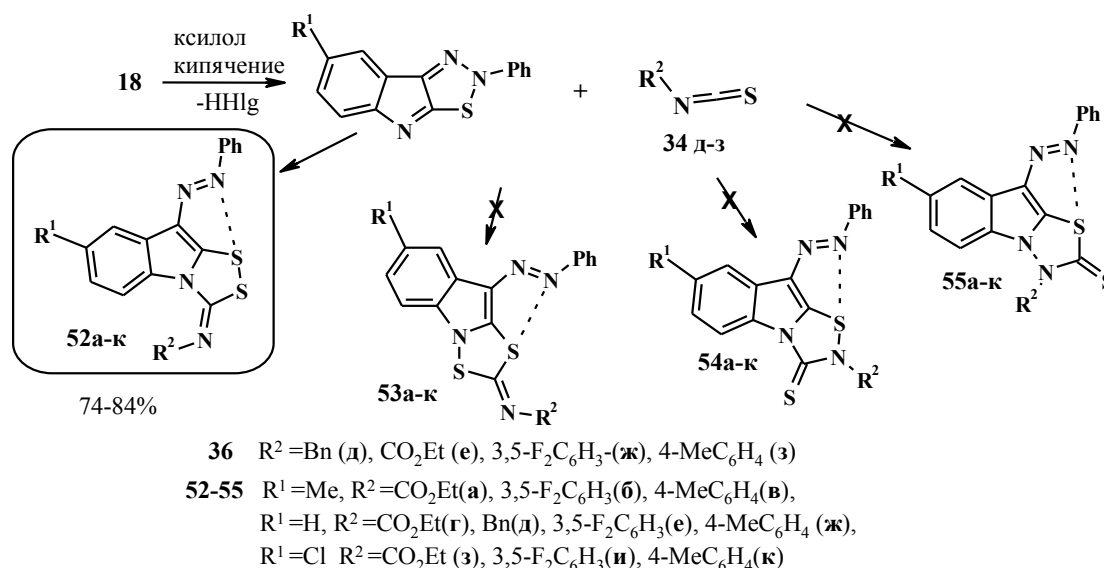
Схема 29



Структура полученных соединений **51** подтверждена при помощи спектральных методов и элементного анализа. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений наблюдается лишь один набор протонсодержащих групп, что свидетельствует о стереоспецифичности процесса. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений **51** кроме сигналов протонов заместителя R<sup>1</sup> наблюдается появление сигналов двух протонов в узловых положениях тетрагидропирролотиазольной системы в области 5.54-6.04 м.д. в виде АВ-системы с *J* = 8.5 Гц.

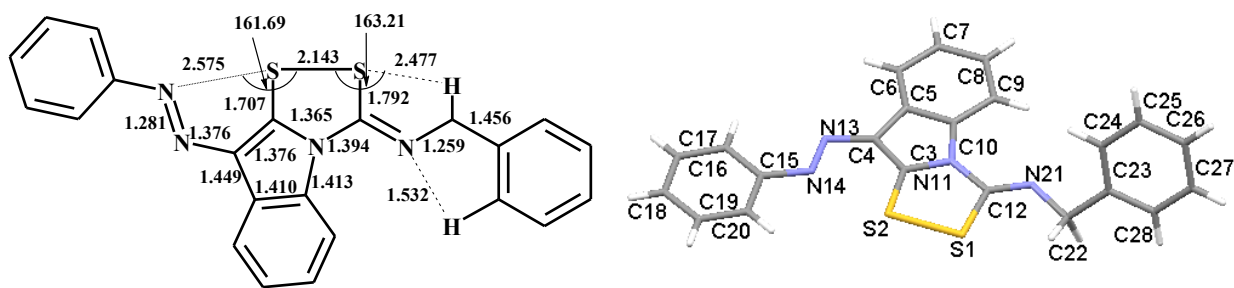
4*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолы **18** взаимодействуют с этоксикарбонилизотиоцианатом и арилизотиоцианатами при кипячении в ксилоле с образованием индивидуальных дитиазолов **52** (схема 30).

Схема 30



На основании данных ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ИК-спектроскопии невозможно доказать структуру полученной гетероциклической системы, поскольку принципиально возможно четыре направления реакции циклоприсоединения. Окончательная структура была установлена по данным РСА (рис. 6).





**Рис. 6.** Структура бензил-8-фенилазо-1,2-дитиа-3а-аза-циклопента-[а]-индена **526** по данным РСА

Данные РСА продукта взаимодействия 2*H*-1,2,3-тиадиазола-[5,4-*b*]-индола **18а** с бензилизотиоцианатом **34** показали: в исследуемой реакции участвует C=S связь изотиоцианата, что приводит к образованию 1,2-дитиа-3а-аза-циклопента-[а]-индена **526**, в отличие от аналогичной реакции бензилизотиоцианата с 5-имино-2,5-дигидротиадиазолом **17а**, для которого происходит циклоприсоединение с участием C=N-связи изотиоцианата.

Все циклические фрагменты молекулы соединения **526** – индольный, дитиазольный циклы, фенильные кольца и азогруппа – находятся в одной плоскости. Максимальное отклонение от плоскостного состояния составляет менее 2°. Наблюдается внутримолекулярное N(14)...S взаимодействие ( $\chi=0.48$ ).

Происходит выравнивание двойных и одинарных связей в тиадиазольном и пиррольном циклах. В УФ-спектрах соединений **52** наблюдается длинноволновый максимум в области 450-460 нм. Все это позволяет отнести индены **52** к структурам тиापенталенового типа.

Таким образом, 1,2,3-тиадиазола-[5,4-*b*]-индолы, в которых иминогруппа является частью индольного цикла, так же как и 1,2,3-тиадиазолы с экзоциклической иминогруппой в положении 5, взаимодействуют с алкинами, алкенами и гетерокумуленами по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными диполярофилами с образованием новых псевдоциклических ароматических тиापенталеновых структур: тиатриаз-инден-[cd]-пенталенов **48,50** и дитиатриаз-инден-[cd]-пенталенов **51,52**. Реакция происходит региоспецифично. Следует отметить, что в реакции циклоприсоединения 1,2,3-тиадиазола-[5,4-*b*]-индолов **18** с изотиоцианатами участвует C=S связь изотиоцианата, а не C=N, как в случае 2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов **17**, что приводит к образованию 1,2,4-дитиазолидинового цикла, а не 1,2,4-тиадизолидина.

## 2.5. Изучение биологической активности

Исследования фунгицидной активности синтезированных соединений были проведены в Нанкайском университете города Тянь-Дзинь (Китай) профессором Дж.-Дж. Фаном. Для определения фунгицидной активности синтезированных соединений был использован метод подавления роста грибов. Полученные результаты показали, что 2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолы,

1,2,4-тиадиазолы, 2*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолы, 4*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолы проявили умеренную и высокую фунгицидную активность

## Выводы

1. Проведено систематическое исследование реакции окислительной циклизации 2-арилгидразонотиоацетамидов и установлены закономерности (влияние заместителей, структуры исходного соединения, типа окислителя) процесса, а также определена область его распространения и ограничения. Показано, что эта реакция является препаративным методом синтеза производных 2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов. На примере 1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолов предложен новый метод синтеза конденсированных 1,2,3-тиадиазолов. Синтезированы новые 2*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолы и 4*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолы.
2. Установлено, что соли 2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазол-5-илиденаммония являются нестабильными соединениями и легко подвергаются трансформации в 1,2,4-тиадиазолы при нагревании или в присутствии основания. Показано, что стабильность 1,2,3-тиадиазолов зависит от наличия заместителя (ацетильной, тиокарбамоильной или алкильной группы) у атома азота С(5)-иммонийной группы. Обнаружено, что 2*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолы являются нестабильными соединениями, которые могут существовать только в виде солей.
3. Исследованы реакции солей 1,2,3-тиадиазол-5-илиден аммония с ацилирующими реагентами и изотиоцианатами. По данным РСА, установлено, что ацил- и тиокарбамоил- производные солей 2-арил-1,2,3-тиадиазол-5-илиден-аммония представляют собой триазатиапенталеновые структуры. Показано, что при помощи ацилирования и тиокарбамоилирования можно получить широкий ряд различных производных 2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов, а также вводить в их структуру различные фармакофорные группировки или фрагменты природных соединений.
4. Впервые обнаружено, что 2-арил-2,5-дигидро-5-имино-1,2,3-тиадиазолы являются 1,3-диполями и взаимодействуют с производными ацетиленкарбоновой, малеиновой кислот и изотиоцианатами по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения. Установлено, что эта реакция протекает региоселективно, с образованием новых гетероциклических систем 4,6-диоксотетрагидро-2*H*-пирроло-[3,4-*d*]-тиазолов, 4,6-диоксотетрагидрофуоро-[3,4-*d*]-тиазолов, 1,4,5,6-тетрагидро-[6*a*- $\lambda$ ]-4-тиа-1,2,4,6-тетраазапенталенов.
5. Исследованы реакции 2*H*-1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолов с алкинами, алкенами и гетерокумуленами и показано, что реакция протекает региоселективно по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием тиазоло-[3,2-*a*]-индолов, дигидропирроло-[3,4-*d*]-тиазолин-4,6-дион-[3,2-*a*]-индолов, 1,2-дитиа-3*a*-аза-циклопента-[*a*]-инденов.

6. Установлено, что продукты реакций 5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов с электрофильными реагентами и диенофилами образуют би- и полициклические структуры тиапенталенового характера.
7. Показано, что 1,2,3-тиадиазоло-[5,4-*b*]-индолы обладают фунгицидной активностью на *Sclerotinia sclerotum*, *Pellicularia sasakii*, *Physalospora piricola*, *Gibberella zeae*, *Fusarium oxysporum* f. *Cucumerinum*, *Alternaria solani*, *Botrytis cinerea*, *Colletotrichum lagenarium*, *Phytophthora infestans*, *Cercospora beticola*, *Verticilium Dahliae*, *Cercospora rachidicola*.

#### **Основное содержание диссертации опубликовано в статьях:**

- 1 Kondratieva M. L., Pepeleva A. V., Belskaia N. P., Koksharov A. V., Graundwater P. V., Robeyns K., Van Meervelt L., Dehaen W., Fan J.-Z., Bakulev V. A. A new synthetic method for the 2H-[1,2,3]thiadiazolo[5,4-*b*]indoles. *Tetrahedron*. **2007**. 63. 3042-3048.
- 2 Васильева М. Л., Мухачева М.В., Бельская Н. П., Бакулев В. А., Андерсон Р. Дж., Граундвотер П. В. Окислительная циклизация 2-арилгидразонотиоацетамидов. *ЖОрХ*, **2004**, 6, 818-828
- 3 Кондратьева М. Л., Бельская Н. П., Бакулев В. А. Ацилирование 2-арил-5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов. *ЖОрХ*, **2006**, 42, 1212-1218
- 4 Кондратьева М. Л., Бельская Н. П., Бакулев В. А. 2-Арил-5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолы - новый пример 1,3-диполярных соединений. *Известия АН, Серия хим.*, **2006**. 5, 912-913
- 5 Васильева М. Л., Пепелева А. В., Бельская Н. П., Бакулев В. А. Синтез 5-имино-2-арил-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамидов. *Вестник УГТУ-УПИ, Серия хим.*, **2004**, 7, 58
- 6 Кондратьева М. Л., Бельская Н. П., Бакулев В. А. Реакция ацилирования 2-арил-5-имино-2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазолов *Вестник УГТУ-УПИ, Серия хим.*, **2005**, 5, 321

#### **Работа доложена на научных конференциях:**

1. Васильева М. Л., Бельская Н. П., Бакулев В. А. Синтез-5-имино-2,5-дигидро-[1,2,3]-тиадиазолов. *Тезисы VI молодежной научной школы-конференции по органической химии*. Новосибирск, **2003**, Д21.
2. Кокшаров А. В., Васильева М. Л., Бельская Н. П., Бакулев В. А. Реакции ацилирования 5-имино-2,5-дигидро-[1,2,3]-тиадиазолов бис-ацилирующими агентами. *Сборник тезисов докладов VII молодежной научной школы-конференции по органической химии*. Екатеринбург. **2004**, 102
3. Vasilieva M. L., Pepeleva A. V., Belskaya N. P., Bakulev V. A. Synthesis of 5-imino-2,5-dihydro-[1,2,3]-thiadiazoles. *7<sup>th</sup> International seminar "Scientific Advances in Chemistry: Heterocycles, Catalysis and Polymers as Driving forces"*. Ekaterinburg. Russia. **2004**, 130.

4. Кокшаров А. В., Кондратьева М. Л., Бельская Н. П. Ацилирование 2-арил-5-имно-2,5-дигидро-[1,2,3]-тиадиазолов карбодиимидным методом. *Сборник тезисов докладов XV Российской молодежной научной конференции “Проблемы теоретической и экспериментальной химии”*. Екатеринбург. **2005**. 351
5. Кокшаров А. В., Кондратьева М. Л., Бельская Н. П. Исследование циклического дегидрирования 3-гидразоно-1,3-дигидроиндол-2-тионов. *Сборник тезисов докладов VIII молодежной научной школы-конференции по органической химии*. Казань. **2005**. 320

---

Подписано в печать	. 04.2010	Формат 60x84 1/16
Бумага типографская	Плоская печать	Усл. печ. л. 1,73
Уч.- изд. л. 1,8	Тираж 150 экз.	

---

| Ризография НИЧ УГТУ-УПИ |  |  |
| 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19 |  |  |